

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-76826

⑬ Int. Cl.<sup>8</sup>

A 61 K 47/10  
47/02

識別記号

庁内整理番号

L 7417-4C  
L 7417-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)3月16日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全3頁)

⑮ 発明の名称 経口固形製剤

⑯ 特 願 平1-163346

⑰ 出 願 平1(1989)6月26日

優先権主張 ⑱ 昭63(1988)6月27日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-158269

㉑ 発 明 者 村 上 敏 男 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

㉒ 発 明 者 山 田 敬 二 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

㉓ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

明 細 書

1. 発明の名称

経口固形製剤

2. 特許請求の範囲

苦味を有する酸性の薬物、メントール及びアルカリ性物質を含有する経口用固形製剤

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は、苦味を有する酸性の薬物、メントール及びアルカリ性物質を含有する経口用固形製剤に関する。

<従来の技術>

苦味の強い薬物を含有する経口用製剤については、その苦味を遮蔽する為種々検討されてきており、その例としては、1)フィルムコーティングを施した細粒又は顆粒剤、2)熔融したろう状物質に前記薬物を分散、固化し破砕した細粒剤並びに3)砂糖、サッカリン、アスバラム、グリチルレチン等の甘味料を配合した顆粒剤、錠剤等の固形製剤をあげることができる。

しかしながら、前記1)に示した製剤は崩壊しないことから砂を口の中に含んだような異感を有するという欠点があった。又、2)に示した製剤は薬物の溶出性に関して殆ど配慮されておらず、苦味の遮蔽効果はあっても消化管における溶出に劣り、生物学的利用率が低下するという欠点があった。更に、3)に示した製剤は苦味の閾値が著しく低いことから上記のような甘味料の使用による遮蔽効果が充分ではないという欠点があった。

<発明が解決しようとする問題点>

本発明者等は、上記の如き欠点を解決べく鋭意検討した結果、本発明を完成した。

<発明の構成>

本発明は、苦味を有する酸性の薬物、メントール及びアルカリ性物質を含有する経口用固形製剤に関する。

本発明にかかわる苦味を有する酸性の薬物としては、塩酸セトラキサート、塩酸ヒドララジン、塩酸ババベリン等をあげることができ、又、本発明にかかわるアルカリ性物質としては乾燥水酸

化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムの如き制酸剤、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酢酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウムの如き有機塩基等を、好ましくは合成ヒドロタルサイト、炭酸水素ナトリウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムをあげることができ、これらは組合せて使用してもよい。更に、本発明にかかわるメントールとしてはd-メントール、l-メントールを、好ましくはd-メントールをあげることができる。

本発明にかかわる経口用固形製剤としては顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤等を、好ましくは顆粒剤、細粒剤をあげることができる。

本発明にかかわる製剤中におけるアルカリ性物質の使用量は前記薬物1重量部に対し通常0.1~10重量部、好ましくは0.5~5重量部であり、又、メントールの使用量は製剤全量に対して通常0.02~2%（重量比）、好ましくは0.05~1%（重量

比）である。

比セルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール等の結合剤、着色剤、着香剤の如き添加剤を添加して製してもよい。

#### <発明の効果>

本発明の製剤は、本発明にかかわる薬物が有する苦味の遮蔽効果及び服用性に優れ、且つ該薬物の生物学的利用性についても従来の製剤に比べ何ら問題点を有するものではない。

従って、本発明の製剤は苦味のない経口用固形製剤として優れたものである。

以下、本発明を更に実施例及び試験例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

比）である。

次に本発明の製剤の製造法を説明する。まず、顆粒剤を製するには、前記薬物が酸性であることから該薬物及びアルカリ性物質を通常の顆粒の製造法に従い各々別々の顆粒とし、次いで得られた二種類の顆粒をメントールの粉末、顆粒もしくは細粒と均一に混合すればよい。又、前記薬物及びメントールを含有する顆粒並びにアルカリ性物質及びメントールからなる顆粒を製し、これらを適宜均一に混合するか又は、これらの二顆粒を前記の顆粒剤と組み合わせて均一に混合してもよい。

次に、細粒剤を製するには通常の細粒剤の製造法を用い、前記の顆粒剤の製造法と同様に行えばよい。更に、カプセル剤又は錠剤を製するには前記のようにして製された顆粒剤又は細粒剤をカプセル内に充填するかもしくは打錠すればよい。

本発明の製剤は、上記三成分以外に乳糖、マンニット、デンプン等の賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロ

#### 実施例1

##### (顆粒A)

塩酸セトラキサート	500g
結晶セルロース	300g
トウモロコシデンプン	190g
ヒドロキシプロピルセルロース	10g
小 計	1000g

##### (顆粒B)

合成ヒドロタルサイト	500g
乳 糖	350g
トウモロコシデンプン	135g
ヒドロキシプロピルセルロース	10g
d-メントール	5g
小 計	1000g

上記顆粒Aの処方に従い塩酸セトラキサート、結晶セルロース及びトウモロコシデンプンを用いて混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液を加えて練合した後、円筒押出造粒機（畑鉄工所製 H6-30型）にて造粒し、さらに乾

燥して顆粒Aを製造した。次に上記顆粒Bの処方に従い、合成ヒドロタルサイト、乳糖及びトウモロコシデンプンを用いて混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液を加え、次いで $\beta$ -メントールの80%エタノール水溶液( $\beta$ -メントールの濃度5%)を加え練合した後、円筒押出造粒機(烟鉄工所製 H6-30型)にて造粒し、さらに乾燥して顆粒Bを製造した。製された顆粒A及び顆粒Bを1:1(重量比)の割合で混合して顆粒剤を製造した。

## 実施例2

## (顆粒A)

実施例1と同じ

## (顆粒C)

合成ヒドロタルサイト	400g
炭酸水素ナトリウム	300g
乳糖	200g
トウモロコシデンプン	90g
ヒドロキシプロピルセルロース	10g
小 計	1000g

## (粉末D)

$\beta$ -メントール	10g
乳糖	80g
小 計	100g

上記処方に従い、実施例1と同様に造粒して、顆粒Aを製造した。上記顆粒Cの処方に従い、合成ヒドロタルサイト、炭酸水素ナトリウム、乳糖及びトウモロコシデンプンを用いて混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液を加え練合した後、円筒押出造粒機(烟鉄工所製 H6-30型)にて造粒し、さらに乾燥して顆粒Cを製造した。該二顆粒及び粉末Dをとり100:100:5(重量比)の割合で混合して顆粒剤とした。

## 試験例1

塩酸セトラキサート又は塩酸ヒドララジン並びに $\beta$ -メントール及びアルカリ性物質の粉末を表1のNo. ①~⑩の重量比でそれぞれ混合した。次いで得られた混合粉末並びに実施例1及び2の顆粒剤についてその苦味を官能試験によって評価した。結果を表1に示した。

表1

検 体					
No	薬 物	アルカリ性物質	$\beta$ -メントール	混 合 比	官能試験結果
①	塩酸セトラキサート			1:0:0	×
②	塩酸セトラキサート	合成ヒドロタルサイト		1:1:0	△
③	塩酸セトラキサート	炭酸水素ナトリウム		1:1:0	△
④	塩酸セトラキサート	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム		1:1:0	△
⑤	塩酸セトラキサート		$\beta$ -メントール	1:0:0.01	△
⑥	塩酸セトラキサート	合成ヒドロタルサイト	$\beta$ -メントール	1:1:0.01	○
⑦	塩酸セトラキサート	炭酸水素ナトリウム	$\beta$ -メントール	1:1:0.01	○
⑧	塩酸セトラキサート	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	$\beta$ -メントール	1:1:0.01	○
⑨	塩酸ヒドララジン	合成ヒドロタルサイト	$\beta$ -メントール	1:1:0.01	○
実施例1の顆粒剤					○
実施例2の顆粒剤					○

注) 官能試験結果の記号

×: 強い苦味が感じられる。

△: 苦味が感じられる。

○: 苦味が全く感じられない。

表1の結果から明らかなように、本発明の製剤は、主薬が有する苦味の遮蔽効果に優れていることが確認された。

**(54) ORAL SOLID PREPARATION**

(11) 2-76826 (A) (43) 16.3.1990 (19) JP  
 (21) Appl. No. 64-163346 (22) 26.6.1989 (33) JP (31) 88p.158269 (32) 27.6.1988  
 (71) DAI ICHI SEIYAKU CO LTD (72) TOSHIO MURAKAMI(1)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup>: A61K47/10, A61K47/02

**PURPOSE:** To obtain an oral solid preparation containing an acidic medicine having bitter taste, menthol and alkaline substance, excellent in masking effect on bitter taste and medicine-taking properties and having no problem concerning biological utilization of the medicine compared with a conventional preparation.

**CONSTITUTION:** (A) An acidic medicine having bitter taste such as cetraxate hydrochloride, hydrazine hydrochloride or papaverine hydrochloride is blended with (B) menthol, preferably 1-menthol, normally of 0.02-2wt.%, preferably 0.05-1wt.% based on total amount of preparation and (C) an alkaline substance, preferably synthetic hydrotalcite, sodium carbonate or metasilicate aluminate magnesium, normally of 0.1-10 pts.wt., preferably 0.5-5 pts.wt. based on 1 pts.wt. component A to provide the oral solid preparation having the above-mentioned effect and free from bitter taste.

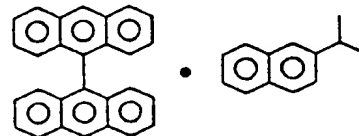
**(54) CLATHRATE COMPLEX AND SEPARATION OF 2,6-ISOPROPYLNAPHTHALENE UTILIZING THE SAME**

(11) 2-76828 (A) (43) 16.3.1990 (19) JP  
 (21) Appl. No. 63-225540 (22) 10.9.1988  
 (71) KUREHA CHEM IND CO LTD (72) FUMIO TODA  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup>: C07C15/24, C07C7/152

**NEW MATERIAL:** A clathrate complex expressed by the formula consisting of 9,9'-bianthranyl and 2-isopropyl-naphthalene.

**USE:** An intermediate capable of separating 2-isopropyl-naphthalene useful as a raw material of  $\beta$ -naphthol, etc., from isopropyl-naphthalene mixture in simple operation and high purity without requiring cooling.

**PREPARATION:** Diisopropyl-naphthalene(DIPN) mixture obtained by subjecting naphthalene and propylene used as raw materials to operation of alkylation, transalkylation and distillation, etc., is brought into contact with 9,9'-bianthranyl of 0.2-2 times by mol, preferably 0.5-1.2 times by mol based on 2-IPN in the above-mentioned mixture to provide the clathrate complex expressed by the formula. Then the complex is separated by filtration and hydrolyzed to recover 2-IPN and readily provide 2-IPN having  $\geq 99$ wt.% purity.

**(54) CLATHRATE COMPLEX AND REPARATION OF 2,6-DIISOPROPYLNAPHTHALENE UTILIZING THE SAME**

(11) 2-76829 (A) (43) 16.3.1990 (19) JP  
 (21) Appl. No. 63-225541 (22) 10.9.1988  
 (71) KUREHA CHEM IND CO LTD (72) FUMIO TODA  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup>: C07C15/24, C07C7/152

**NEW MATERIAL:** A clathrate complex expressed by the formula consisting of 9,9'-dianthranyl and 2,6-diisopropyl-naphthalene.

**USE:** An intermediate capable of separating 2,6-diisopropyl-naphthalene useful as a raw material for 2,6-naphthalene dicarboxylic acid, etc., which is a monomer for highly functional resin from diisopropyl-naphthalene mixture in simple operation and high purity without requiring cooling.

**PREPARATION:** Diisopropyl-naphthalene(DIPN) mixture industrially produced by subjecting naphthalene and propylene used as raw materials to operation of alkylation, transalkylation and distillation, etc., is brought into contact with 9,9'-bianthranyl at ordinary temperature to selectively provide the clathrate complex expressed by the formula. Then the complex is separated by filtration and then thermally separated to recover 2,6-DIPN and readily provide, 2,6-DIPN having  $\geq 99$ % purity.

